

2. SSI 群は男性、輸血症例が有意に高かった
3. 3期分割症例では、大腸亜全摘時に SSI を発生したものが回腸囊肛門吻合術時にも有意に SSI が発生
4. SSI 群は入院期間が有意に延長していた

【結語】

今後 SSI を減少させるような術前術後管理、手術手技について検討が必要

■潰瘍性大腸炎手術例における手術部位感染症 (SSI) の危険因子の検討 - 術前の各栄養指標との関係について - (各個研究)

舟山裕士¹、○高橋賢一¹、佐々木巖²、福島浩平²、小川 仁² (東北労災病院大腸肛門外科¹、東北大学大学院医学系研究科生体調節外科分野²)

【背景】

消化器癌手術では術前栄養状態が SSI をはじめとする術後合併症や在院期間に影響を与え、各栄養指標について検討されてきた術前ステロイド使用により代謝や免疫能が影響を受ける特有の問題があり、検討が必要

【目的】

UC に対する大腸全摘あるいは大腸亜全摘における SSI の発生に術前栄養指標などの背景因子が影響を与えるか否か検討

【対象と方法】

期間：2003 年 10 月～2006 年 8 月 大腸全摘/大腸亜全摘術 UC 44 例

SSI 群 13 例と非 SSI 群 31 例の術前各栄養指標の背景因子を retrospective に比較検討

【結語】

UC 大腸全摘後の SSI 発生を予測しうる因子として rapid turnover protein が有用である可能性が示唆された

■UC 術後感染性合併症の調査・研究

楠 正人、三木誓雄、内田恵一、○荒木俊光、吉山繁幸、井上幹大、大北喜基、大竹耕平 (国立大学法人三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座消化管・小児外科学)

【目的】

Surveillance によって UC 術後 SSI 発生率を明らかにする

UC における SSI 発生要因を明らかにする

→UC 手術成績の向上 周術期管理のガイドライン化

【調査協力依頼】

- ・予定調査期間：1 年間 プロスペクティブ
- ・全例登録
- ・①についても同様の検討計画中

■潰瘍性大腸炎手術適応例における直腸病変の管理(各個研究)

小山文一¹、○中川 正¹、内本和晃¹、大槻憲一¹、中村信治¹、中島祥介¹、吉川周作²、稲次直樹²、藤井久男³ (奈良県立医科大学消化器・総合外科¹、健全会奈良大腸肛門病センター²、奈良県立医科大学奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部³)

- ・UC の手術適応例は肛門管に操作が及ぶ IACA・IAA を控えている
- ・安全な手術のために直腸病変の管理やステロイドの減量・中止が必要
- ・UC 手術適応例における直腸病変の管理法として、ステロイドの全身投与は漸減・中止し、基本的に局所製剤を併用すべき

【結語】

UC 手術適応例においては、手術手技をより容易にし、術後合併症を防ぐために下部直腸・肛門管の炎症制御を目的とした局所療法を行うとともに、ステロイドの減量・中止を目指すべきである

■クローン病に対する腹腔鏡手術(各個研究)

○小澤平太、渡邊昌彦(北里大学医学部外科)

【目的】

CDに対する腹腔鏡手術(LS)と開腹手術(OS)を比較し、LSの妥当性を明らかにする

【対象】

期間：1987年3月～2007年12月 CDの診断で当院にて初回腹部手術を施行した100例

【結果】

LS群：OS群=29：71例

短期治療成績：出血量と術後在院日数において有意差を持ってLS群が良好な成績であった

合併症：イレウスと創感染発生率においてLS群で比較的良好

累積無再発率：LS群で若干再発率が高い

【CDに対するLSの問題点】

- ・難易度が高い
- ・タイミングが重要
- ・見逃し
- ・医療経済問題

→CD治療の有力な選択肢と考えられ、低侵襲手術として容認されうる

■潰瘍性大腸炎患者の周術期における免疫学的問題点と術直後白血球除去療法による外科的感染症予防効果の分子生物学的背景

楠 正人、三木誓雄、内田恵一、荒木俊光、○吉山繁幸、井上幹大、大北喜基、大竹耕平 (国立大学法人三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座消化管・小児外科学)

【背景】

UC患者に対する大腸全摘・回腸囊肛門吻合術は高率にSSIなどの術後合併症を来し pouch failure を惹起することが問題

L-CAPを用いた感染対策で、SSIが有意に抑制。特に術前総ステロイド投与量10g以上の症例で有意差。

【目的】

手術侵襲下におけるUC患者好中球機能特異性をさらに明らかにする

手術侵襲下白血球成分除去療法の有用性を分子生物学的に検討

【対象と方法】

当科において大腸全摘が施行されたUC

術前/術後/術後L-CAP施行後 UC 26例 vs. 対照群：健常人30例 vs. 大腸癌患者CRC群

術前後より末梢血を採取し好中球を単離

感染モデルとしてE.coliと培養、Apoptosis assay、Neutrophil assayを実施

UC患者は術前総ステロイド投与量10g以上、10g未満の2群比較

【結論】

UC手術後のL-CAPにより

- ・活性化された好中球を除去
- ・好中球を正常なApoptotic cell deathに誘導

→術後局所での好中球の炎症性 mediator 放出を抑制

よってSSIが抑制できると考えられた

【質疑応答】※SSI演題に関して

- ・今後L-CAPでどのようなスタディを考えているのか(佐々木先生)

→L-CAP自体ではスタディは止まっている(荒木先生)

・SSIサーベイランス項目に栄養学的指標は押さえると良い。これまでなされてこなかった。44例検討で違いが出たが本当に正しいのかCDとUCの療法で検証が必要。(高橋先生)

(13)外科的治療の予後 (杉田 昭) (16:30～16:55)

総括 杉田 昭 横浜市立市民病院外科

【UCの手術における問題点】

- ① 死亡率、合併症発生率
- ② pouch related complication
- ③ pouchitis
- ④ 長期予後 (SF36)
- ⑤ 回腸人工肛門症例の予後
- ⑥ salvage surgeryの適応と予後

【Dの手術における問題点】

- ① 死亡率、合併症発生率
- ② 合併症の解析(縫合不全、膿瘍など)
- ③ 手術後再発危険因子の解析
- ④ 術後再発予防の検討(栄養療法、免疫調節剤、抗TNF- α 抗体)
- ⑤ 人工肛門造設例、直腸切断術の適応と予後
- ⑥ 長期経過例のQOL評価(妊娠、出産含む)
- ⑦ 在宅静脈栄養療法の効果と合併症

【これまでの成果】

1) UC手術例の術後QOL

SF36を用いた回腸囊肛門吻合術と回腸直腸吻合術の縦断的研究(多施設共同研究)

2) UC手術例の術後長期経過例の検討 術後5年以上経過例(多施設共同研究)

3) UC手術例の術後妊娠、出産(多施設共同研究)

【検討内容】

- 1) D術後緩解維持に対する治療法の検討
- 2) D術後妊娠、出産の検討(多施設共同研究)

■Crohn病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討—RCTの進行状況

○杉田 昭¹、小金井一隆¹、木村英明² (横浜市立市民病院外科¹、横浜市大市民総合医療センター難病医療センター²)

- ・160例目標、106例リクルート済み、あと54例のリクルートが必要。
- ・引き続き症例の集積にご協力いただきたい。

■Crohn病手術例の術後妊娠、出産例の検討—本邦アンケート調査進行状況—

○小金井一隆¹、杉田 昭¹、佐々木巖² (横浜市立市民病院外科¹、東北大学大学院生体調節外科分野²)

【目的】

D手術例の妊娠・出産の現状を明らかにする

【対象】

D腸管病変に対する手術例 腸管切除、狭窄形成、人工肛門

【調査方法】

アンケート調査(エクセルで作成し記入)

【中間報告】

- ・D術後妊娠症例 21例 術後妊娠回数 計30回
- ・複数回手術をしても妊娠・出産が可能な症例があった
- ・直近手術から妊娠までの期間：6ヶ月未満4例(13%)
- ・低体重児6例(23%)
- ・帝王切開施行：12/21例(57%) 理由としては肛門病変が多かった

【今後の方針】

調査票に追加

- ・母集団の設定—初回手術が40歳以上を除いた腸管手術既往のある女性症例数
- ・妊娠、流産症例の把握
- ・手術前の妊娠出産を確認
- ・病変範囲、肛門病変の有無の確認
- ・妊娠中の異常

→7月の総会で結果をまとめ報告

【質疑応答】

- ・術後も妊娠・出産可能というご報告と思うが、①自体の影響か手術の影響を整理してもらいたい(佐々木先生)
- ・日本の妊娠可能な①症例は思うより少ない。外科だけでなく内科にもアンケートを送り術前と術後の管理の問題を深く追及してもらいたい(蘆田先生)
- 内科の先生も手術症例をお持ちの方がいると思うので、杉田先生にご連絡いただき協力をお願いしたい(小金井先生)

■クローン病術後症例におけるInfliximabの治療効果(各個研究)

○岡本耕太郎¹、蘆田知史¹、前本篤男¹、藤谷幹浩¹、高後 裕¹、河野 透²(旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野¹、旭川医科大学外科学講座消化器外科学分野²)

【目的】吻合部病変再発と再手術リスクに対するInfliximab治療効果の解析

【対象】1990—2006年 当院において腸管切除術、狭窄形成術を施行した① 111例

Infliximabの投与：術後1年以内10例、術後1年以降32例

【まとめ】

1. Infliximabは吻合部再発病変の狭窄への進展を阻止する可能性が示唆された
2. 術後Infliximabが投与された症例の手術再発率は有意に低下を示した

術後早期のInfliximabの治療効果の判定は、内視鏡所見を指標にして行うべき。RCTで治療効果を証明できると考えられる。RCTによる証明は困難であり、症例登録によるprospective cohort研究が必要と考えられる

【質疑応答】

- ・この症例は再発予防と再発した例と両方入っているか？(杉田先生)
- 再発症例に対する効果。内視鏡で観察して、開始している(岡本先生)
- ・早期から投与して内視鏡で指標として確認するのがよい。クオリティの高いスタディを望む(佐々木先生)

事務局連絡

次回開催：平成20年第1回総会 7月31日(木)・8月1日(金)

平成20年2月15日(金)

Ⅲ. 研究報告(続)

p-E) 病因解明および治療応用ための基礎研究プロジェクト

(14) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析(日比紀文)(9:00~9:15)

総括 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科(渡辺守先生・代)

【IBDの感受性遺伝子】

- ・2001年にNOD2が発見されてから新しい時代を迎えた
- ・昨年からはゲノムワイドスクリーニングで7~8個の遺伝子が発見され、候補が多数見つかりさらに新しい時代を迎える
- ・見つかる疾患関連遺伝子を追いかけるのか、新しいものを見つけるのか、日本人特有のものがphenotypeと関係があるのか
研究班で調査しなくてはならない。

■潰瘍性大腸炎における疾患感受性候補遺伝子の関連解析(各個研究)

○田中道寛¹、有村佳昭¹、後藤 啓¹、中垣 卓¹、田中浩紀¹、細川雅代¹、永石歓和¹、山本博幸¹、本谷 聡²、篠村恭久¹、今井浩三³(札幌医科大学第一内科¹、JA北海道厚生連札幌厚生病院第一消化器科²、札幌医科大学³)

【目的】

Surfactant Protein-D(SP-D)遺伝子のIBD疾患感受性を明らかにする

【対象】

IBD: 469例(CD174例、UC295例) 健常人: 393例

【まとめ】

SFTPDの3アレルハプロタイプGACは日本人のIBD(UC)感受性に関連する可能性がある

SFTPD内に責任ローカスが存在する可能性がある

↓

別なコホートでreplicationを確認

↓

正確なDisease locusのfine mapping

【質疑応答】

- ・これは欧米人ではUC、CD両方に関係があるのか(班長)
- SP-D自体の報告はない(田中先生)
- ・800例ほどの解析だが、疑陽性があるので班会議として同じくらいのサイズのレプリケーションをお願いしたい(有村先生)
- すでに慶應・東北大・兵庫で多数の症例がある。検討させていただく。(班長)

■Crohn病患者におけるinfliximabの有効性とTNF α 受容体遺伝子多型

○村松正明、松倉寛、池田仁子、佐藤憲子(東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学)

【症例】

社会保険中央総合病院クローン内科 外来および入院患者(日本人)

1. 中等度~重度の活動期にある
2. 外瘻を有する

上記の条件を満たしてIFXを投与され、効果を判定できた患者81名

【結論】

1. TNFRSF1Aで治療分類とgenotype分布に有意な違いが見られ、ロジスティック回帰分析で検討したところAQアレルでIFX治療効果と有意な関連が見られた
2. TNFRSF1Bのrs1061624/rs3367におけるA/T haprotypeの分布とIFX治療効果に関連が見られた

【まとめ】

- ・日本人CD患者においてTNF- α 受容体遺伝子多型はInfliximab治療効果と関連することが示唆された
- ・日本人CD患者に抗TNF- α 抗体治療を行う上でファーマコゲノミクス研究が重要であると考えられる

- ・より大きな集団による更なる調査研究が必要である

【質疑応答】

- ・アジアと欧米の差を認識するのは重要だが、オリエンタルの解析は数が多くない。それを基にした比較は重要なのか
→欧米人でリスク遺伝子が日本人では見つからないのは違う原因があると思うので網羅的な解析が必要(村松先生)
- ・治療効果が変わってくるのは molecular mechanism があるからと思うが、効果があるという報告は、機序は分かっているのか
→単なる association
- ・逆に抗体を変えたり small molecule の接点を変えたりすることにつながるか
→新しい治療が SNP に相関があるかはやってみなくては分からない。後半の A/T haprotype は従来の治療に関して効きにくい人たちと相関があった。治療特異性によるものではないと考える(村松先生)

(15)免疫異常機構の解析と治療応用 (千葉 勉)

総括 千葉 勉 京都大学消化器内科 (9:15~10:25)

■炎症性腸疾患における酸化修飾蛋白の同定(各個研究)

内藤裕二^{1,2}、○高木智久¹、伊藤友子¹、岡田ひとみ²、抜木弥生²、吉川敏一¹ (京都府立医科大学免疫内科¹、同生体機能分析医学講座²)

【目的】

1. IBDモデルにおける網羅的蛋白解析
2. IBDにおける酸化修飾蛋白の解析

【今後の展望】

- ・活動期 UC 粘膜における酸化的翻訳後修飾タンパクの検出を行う
⇒システイン酸化、グルタチオン化、過酸化修飾、糖化修飾、ニトロ化、プロモ化
- ・蛋白のチロシン残基をターゲットとして、gene プロモチロシンが生成されるが、抗体を作成し gene プロモ修飾蛋白を検索
- ・マウス TNBS 腸炎モデルでは、腸炎になると明らかに修飾されてくる蛋白があり、2つの蛋白を同定
現在これら同定済みの酸化修飾蛋白の機能解析を施行中

【質疑応答】

- ・蛋白解析する際は上皮/浸潤している細胞をすべて見るのか(千葉先生)
→細胞のポピュレーションが一律ではない。In vivo では蛋白の生成そのものでかなりの修飾がかかっているので注意しながら進めている。最終的には同定蛋白の局在をみる必要がある。上皮/間質系炎症細胞に分けて解析する必要あり(高木先生)
- ・gene プロモチロシンの修飾は結果なのか修飾で function に影響があるのか(千葉先生)
→詳細は分からないが共通した蛋白が拾えるので、障害を受けやすいキーになる蛋白は絞られてくる(高木先生)

■炎症性腸疾患患者における血清IgG糖鎖のガラクトース欠損と疾患活動性との相関(各個研究)

○飯島英樹、新崎信一郎、中川孝俊、近藤昭宏、三善英知、辻井正彦、辻 晋吾、林 紀夫(大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学)

【背景】

慢性関節リウマチでは IgG 付着糖鎖のうちガラクトースを欠損したガラクトース欠損 IgG が高率に存在することが知られている。

【目的】

炎症性腸疾患患者における IgG 糖鎖構造解析を行い、IgG のガラクトース欠損と疾患活動性の相関を明らかにすること

【結論】

- ・健常者に比して IBD 患者では IgG フコシル化糖鎖においてガラクトース欠損集積が増加していた
- ・ガラクトース欠損 IgG の程度を示す G0F/G2F と、発症時期や罹病期間の相関は認めなかった
一方 G0F/G2F は IBD の疾患活動性や罹病期間と高い相関を認めた
- ・G0F/G2F 陽性 UC 患者では陰性患者に比して、再燃率が有意に高かった

【質疑応答】

- ・リウマチで変化が見られていて IBD でも同様ということだが、一般に『炎症と』という理解でよいのか。(千葉先生)
- disease control として虫垂炎などではガラクトース欠損は起こらないので、慢性炎症だけでは解決できない問題(飯島先生)
- ・中で特に specific なものは
- 疾患の誘引となっているのか、病気の結果起こってくるのか両者を検討中。(飯島先生)

■自然発症小腸炎マウスモデルにおける不飽和脂肪酸の効果(各個研究)

⑤ 松永久幸、穂苺量太、三浦総一郎(防衛医科大学校・内科学講座)

【目的】

ω3系の不飽和脂肪酸が小腸における炎症に対し修飾をきたすかどうかについて検討を行う

【まとめ】

- ・AKR-J マウスと比較し、SAMP1/Yit マウスでは回腸炎が認められ、回腸終末部における有意な腸管重量の増加および壁の肥厚が認められた
- ・ω3系脂肪酸含有餌の投与は回腸終末部における腸管重量および壁の肥厚を減少させ、組織学的炎症を改善させた
- ・魚油としそ油では、しそ油の方が改善効果が高かった
- ・AKR-Jマウスに比し、SAMP1/Yit マウスでは免疫染色におけるβ7integrin, CD4, F4/80 陽性細胞の増加と MacCAM-1 陽性血管の増加を認め、ω3脂肪の投与はこれらの増加を有意に減少させた
- ・AKR-Jマウスに比し、SAMP1/Yit マウスでは IL-6, MCP-1, IFN-γ および TNF-α の mRNA レベルの増加を認め、ω3脂肪の投与はこれらの増加を有意に減少させた

【質疑応答】

- ・SAMP はスキップするモデル。小腸炎を起こしている病変部と非病変部での所見の違いも明らかになっていたのか(金井先生)
- 今回は病変部と考えられる部分を採取している(松永先生)
- 非病変部も近傍にあるはずなので、control sample として非病変部も SAMP では調べたほうがよい(金井先生)
- 重さに関しては終末部7cmで計測。細かい組織学的検討は病変部のみの検討(松永先生)
- ・ω3脂肪酸の機序の考えを知りたい。また control として飽和脂肪酸やコーン油のようなものでは増悪するのか(吉田先生)
- 過去の研究でサブマウスは単球系のリクルートメントが増加。今回の研究では MCP1 の変化、F4/80 の結果から考えても、そのような機序が働いているのでは。今後の検討。他の脂肪酸の影響も今後検討。

■炎症性腸疾患における制御性T細胞の発現とその機能(各個研究)

○猿田雅之¹、田尻久雄¹、Konstantinos A. Papadakis²、Stephan R Targan³(東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科¹、Department of Gastroenterology, University of Crete, Crete, Greece²、Inflammatory Bowel Disease Center, Cedars-Sinai Medical Center³)

【検討内容】

- ・IBD 標本における FOXP3 陽性制御性T細胞の分布
- ・IBD と正常での発現の相違
- ・IBD では、制御性T細胞の機能異常があるか
- ・制御性T細胞の分化誘導について

【結果】

- ・CD4⁺FOXP3⁺T細胞は、IBDの大腸粘膜では正常より有意に増加しており、炎症にも相関している
- ・FOXP3⁺制御性T細胞は、粘膜固有層のみならず、granuloma、筋層、漿膜層、腸間膜リンパ節のリンパ球の増殖部位に認められる
- ・UC MLNの制御性T細胞は、サイトカイン独立性に細胞接触性に制御作用を有し、Th1ならびにTh2サイトカインを制御する
- ・IBDのMLNのCD4⁺CD25^{high}T細胞は正常の制御性T細胞と同等の制御作用を有する
- ・MLN T細胞で、T細胞刺激下に TGF-β を添加すると FOXP3⁺制御性T細胞が誘導される
- ・IBDにおいて局所 IL-6 の高値が制御性T細胞をスムーズに誘導できないことにつながっていることが考えられる→今後の検討

【質疑応答】

・粘膜は末梢血と全く逆の動きをするが、病勢が強いときに CD4⁺FOXP3⁺T 細胞が増えているのをどう解釈するか(福永先生)
→末梢血で下がるのは局所に誘導されるのではないかと考えられる。AZA 使用群で FOXP3 が下がることがあり activity が強い場合はほとんど局所に誘導されると考えている(猿田先生)

→逆はありえないか(福永先生)

→今の段階ではデータがない(猿田先生)

・IBD は T-reg の異常で起きているか疑問。IBD で T-reg が根本にあるのか、炎症の結果なのかお考えをお聞きしたい(久松先生)
→in vitro で制御性 T 細胞の機能は失われていないことを考えると、制御性 T 細胞自体は働いているが他のファクター制御しようとしている力を阻んでいることによって起きているのが本質ではないかと考えている(猿田先生)

■腸管マクロファージの抑制性機能獲得における MCP-1 の重要性(各個研究)

○高田康裕、久松理一、鎌田信彦、斎藤理子、高山哲朗、市川仁志、小林 拓、知念 寛、長沼 誠、矢島知治、高石官均、岡本 晋、井上 詠、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文(慶應義塾大学医学部消化器内科)

【背景】

- ・腸管マクロファージは抑制性サイトカインを高産生
- ・異常腸管マクロファージが腸炎を引き起こす
- ・腸管マクロファージの抑制性機能の制御は不明
- ・MCP-1 は 1988 年に単球走化因子として発見されたケモカイン
- ・動脈硬化や肥満の分野で注目

↓

腸管炎症において MCP-1 は pro-inflammatory か homeostatic か?

【結果】

- ・MCP-1 欠損により腸管マクロファージの IL-10 産生が低下
→MCP-1 は抑制性マクロファージ機能維持に重要
- ・MCP-1KO マウスでは DSS 腸炎が悪化

【結論】

1. MCP-1 は非炎症時にも恒常的に腸管マクロファージより産生されている
2. MCP-1 欠損により腸管マクロファージ抑制性機能に異常(IL-10 産生の低下)が生じた。このことから、MCP-1 は腸管マクロファージ抑制性機能の維持に必要である。
3. MCP-1 欠損により DSS 腸炎が悪化したことから、MCP-1 は腸管炎症を抑制する方向で働いている

【質疑応答】

IL-10 のほうが重要ではないかという考えは成り立つか(朝倉先生)

→IL-10KO マウスの解析で腸管マクロファージは特殊な phenotype である。腸管局所の IL-10 産生するマクロファージが大変重要であることを報告して実験が始まった。MCP-1 がなくなることで IL-10 産生が落ちる結果 DSS が悪くなると考えている。MCP-1 がなくなるとなぜ IL-10 産生が落ちるかという分子メカニズムは報告がないので今後検討の必要がある(久松先生)

・DSS 腸炎モデルは KO マウスを使うと悪化する例が多い。KO マウスを使うマジックである可能性があるため、MCP の阻害系を抗体を使って行う経路もかぶせないと lead out を間違えることもあると思う。(金井先生)

■難治性急性期潰瘍性大腸炎患者の早期予後予測因子としての末梢血および粘膜免疫制御性 T 細胞(各個研究)

松本誉之¹、上小鶴孝二¹、○福永 健¹、戸澤勝之¹、横山陽子¹、吉田幸治¹、日下 剛¹、應田義雄¹、樋田信幸¹、大西国夫¹、中村志郎¹、池内浩基²(兵庫医科大学内科下部消化管科¹、兵庫医科大学外科²)

【背景】

近年 UC の病態発症とその進展において患者末梢免疫システムの異常が重要な役割を果たすと認識されている

末梢血における CD25^{hi} CD4⁺T-cell (Treg) の発現に注目し、UC の病態と病勢における相関、積極的免疫調節治療である白血球除去療法(CAP)が Treg 発現に及ぼす影響を FCM を用いて評価してきた

【まとめ】

CAP(QMA・LCA)ではカラムによる直接的なリンパ球除去に加え、カラムとの接触による間接的な患者末梢免疫システムの改善を惹起

している可能性が示唆された

今回症例の蓄積によってCAP導入前の%Tregが「早期効果予測因子」である可能性が示唆された

UCの標的臓器である大腸粘膜においては逆にTregの減少が疾患局所の炎症軽快を反映することが示された

【結語】

最近UC患者におけるステロイド抵抗性(SR)とCD4⁺CD25^{high}T-cellの増殖の相関を示唆する報告がなされている

今後末梢および局所Treg発現の評価を通じてUC患者におけるCAPの効果発現機序解明と早期効果予測因子の同定というこれまでの目的に加え、個々の病態背景をさらに詳細に検討しながら症例を蓄積し、SRや炎症活性など各症例の有する様々な背景因子と、CAP・CsAをはじめとする各治療法の免疫学的特性をTregを軸に捕らえ最適な治療計画の早期立案を可能にしたい

【質疑応答】

・ prospectiveに再燃する直前にTregが末梢で減るかどうか解決していないので、大量の検体を調べられると思うので教えてください(金井先生)

→検体をprospectiveに定期的にランダムで組織を検討している最中。今後発表できると思う(福永先生)

・ 局所でTregが減っていることが治ることを反映している結果と思うが、CAP療法ではなく他の治療法で治った例でも減っているのか(久松先生)

→治療の前後でカメラを2回行って組織を染めてみたところ変わりはない。CAP自体でよくなったとは言えず、その間ステロイドも入っているので病勢がよくなったという結論でしかない。(福永先生)

→ステロイド治療だけで緩解になった人も組織のTregが減っている(例えば治癒のマーカーになる)。CyAやステロイド単独治療で治った症例で組織が減っているというデータはお持ちか(久松先生)

→N数は少ないが病勢の低い症例で組織中のcountingが少なかったと認識している(福永先生)

・ このような治療がどのようにしてTregを上げるのか、分かっていることと分かっていないことをシェーマづけてTregが上がったというところを一まとめのスライドにしてほしい(吉田先生)

→単に取るのではなく、より強い抗原を体の外においていることがヒントになっていると思うので、検討していく(福永先生)

・ 例えばUCで全大腸に浸潤しているTregの数と末梢血に流れている絶対数は(千葉先生)

→L-CAP1回当たり30血液処理する。そのうちフローサイトメトリーで1割弱の細胞がダブルポジティブ、その程度のポピュレーションと考えられる(福永先生)

→大腸粘膜に浸潤しているトータルナンバーと末梢血にあるトータルナンバーは(千葉先生)

→今すぐ答えられないが、数的には急性期のUCでは明らかに増えている(福永先生)

→先生の質問に対してマウスモデルで可能と思う。マウスは1匹あたり2700の末梢血が流れており、計算式を使えば全長のTregの数を計算して減った分を実質上比較することができる。ヒトでは全摘で取るような症例があった場合、末梢血が減っている理由が腸に動員されているからなのか、腸で増えているから増えているのか明らかになる(金井先生)

■EPA由来生理活性物質を用いたクローン病に対する新規治療法の開発(各個研究)

○吉田 優、石田 司、久禮 泉、森田圭紀、久津見 弘、井口秀人、東 健(神戸大学医学部消化器内科)

【内容】

IBDでは飽和脂肪酸は増悪させることが知られているが、EPAやDHAなど、ある種の不飽和脂肪酸は炎症性疾患を改善する。

脂質メディエーターは炎症を惹起するが、炎症が終わるときには脂質メディエーターが炎症を抑えている。

リゾルビンなどの薬剤を用いてNF-κBの核内移行を止め、TH1系の炎症を抑えられる。

CAPのカラムの中では擬似炎症を起こし5-L0の酵素を出している。

そして5-L0がアラキドン酸やEPAから抗炎症物質を出す、これが不飽和脂肪酸が抗炎症効果を持つ理由ではないかという仮説が成り立つ。

【質疑応答】

・ アフェレーシスとEPA製剤は相性がよいか。ω3を飲んだときに吸収されているのは小腸と思うが、EPAがリゾルビン1に消化管のどこで変換されて効いてくるのか(穂川先生)

→ヒトにEPA製剤を多量に飲ませて血中で解析するとリゾルビンが出てくる。すなわち血中に生成産物があることは分かっている。

EPA製剤が血中にあるものが局所に行っているのか、局所で変換されて効いているのかは証拠を持っていない(吉田先生)

→型によらず小腸でも大腸でも効くのか(徳川先生)

→我々が TNBS 腸炎モデルでは静注で行っている。不安定製剤で合成しているが半減期は長くないが効くのでおそらく投薬で治療として使用できる(吉田先生)

・ ヒト IBD の病態を考えたとき、炎症性のアラキドン酸カスケードと非炎症性のアラキドン酸カスケードは酵素で regulate されている。ヒトの病態で同時に起こっているのか、病期によってどう違うのか、また酵素の局所での活性状態はどうか。リゾルビンなどの合成化合物で治療するときにレセプターの発現がどうなっているのか教えてもらいたい。(久松先生)

→2つ目だがリポキシンに関しては受容体は IBD 患者で免疫染色で染まる。リゾルビンはヒトではプラズマサイトーシス型の DC にしか発現していない様子。リゾルビンはレセプター発現は限局されている。リポキシンは粘膜のリンパ球にたくさん発現している(吉田先生)

→生態の中で出ているとすると IBD でリガンドも入っていると思われるが、上乘せで加えるということか(久松先生)

→患者の IPL を取ってきてさらに刺激したときに抑えられるとどうか調べるのが正しいと思うが、結果は出ていない(吉田先生)

・ New England journal of medicine から魚油の実験が行われてメタアナリシスで効いたという論文半分、効かなかったという論文が半分で結論が出なかったという報告がある。病気のステージや種類によって効いたり効かなかったりしているのが事実ではないか。もう一つ、UC と CD の大きな違いは好中球の働き。CD は好中球は瘻孔を除いて問題ない。逆に CD では好中球の働きが落ちているという論文が多いので、分けて考える(朝倉先生)

→一つ目に対しては魚油を治療に使うわけではなく、臨床的なことから創薬に結び付けようとしているので参考にさせていただく。後半に関しては UC の効かない人に好中球に P450 の活性が少ないなどの検討をしていきたい。(吉田先生)

(16)組織再生修復の解析と治療応用 (今井浩三) (10:25~11:05)

総括 今井浩三 札幌医科大学

■ラット実験腸炎に対する骨髄間葉系幹細胞治療の有効性機序の検討(各個研究)

○田中浩紀¹、有村佳昭¹、後藤 啓¹、中垣 卓¹、田中道寛¹、細川雅代¹、永石歓和¹、山本博幸¹、本谷 聡²、篠村 恭久¹、今井浩三³ (札幌医科大学第一内科¹、JA 北海道厚生連札幌厚生病院第一消化器科²、札幌医科大学³)

【目的】

ブスルファン(BU)誘導骨髄不全ラットに誘発した 1% DSS 腸炎における Claudin(C)の発現を検討し、粘膜再生指標としての有用性を探る。

【方法】

正常、1% DSS 群、4% DSS 群、BU 単独群、BU+1% DSS 群の 5 群を作成

Zn-1、C-2、3、7、8、12、15 の発現をウェスタンブロッティング法と免疫染色により検討

【結果】

C-2、3、7、12、15 はラット大腸に発現を認めた

C-2 は 1% DSS と 4% DSS を比較したときに濃度依存的に発現が低下した

C-2、12、15 は BU+1% DSS で著明に発現が低下

Zn-1、C-7 は全ての群において発現の差を認めなかった

【結語】

C-2、12、15 は、腸炎における上皮統合性の指標となる可能性が示唆された

【展望】

MSC 治療群における Claudin の発現を検討し、腸上皮のバリア機構の回復が MSC の有効性機序に関与があるかを検討する

【質疑応答】

・なぜラジエーションではなく BU という方法で骨髄を modify しているか。BU を使われている理由をお聞きしたい(金井先生)

→他の薬剤もいくつか使用して検討していたが、BU で治療効果があったということと、ラジエーションも検討中(田中先生)

→追加だが、当施設ではラジエーションが使用できないので薬剤を使用。BU は特殊と思うのは現在も移植で使用される薬剤。元々は骨髄の造血肝細胞だけでなく間葉系の肝細胞をたたくたいという考えがあり、内因性の MSC の動きを止めた上で外からの投与の MSC の

効果をみたいという考えがあり、文献的にはBUが最適と思う

→MSCはラジエーションでレジスタント、BUはセンシティブと考えてよいか(金井先生)

→ラジエーションの検討が十分できていないので分からない

■上皮細胞形態形成蛋白epimorphinのradical scavenger機能に関する検討(各個研究)

○飯塚政弘、相良志穂、堀江泰夫(秋田大学医学部・第一内科)

【背景と目的】

Epimorphin (EPM)は種々の組織の間葉細胞により産生され上皮細胞の分化・形態形成に深く関与していることが知られている。

IBDの病態に酸化ストレスの関与が示唆されているが、EPMが腸上皮細胞(IEC)において強力な抗酸化ストレス作用を有することを見出し報告してきた

今回EPMのradical scavenger機能について解析を行った

【方法】

IEC-6細胞の培地にImMH₂O₂を添加、同時にEPM(20 μg/ml)を加え、培養液中のラジカル生成能をDEFPDを用いた比色法にて経時的に測定

Radical scavenger機能が確認された場合、さらに培養液中のCatalase活性およびSOD活性を測定

【結論】

上皮細胞の形態形成蛋白EPMは、細胞内生存シグナルを活性化し抗apoptosis蛋白の発現を誘導するとともにRadical scavenger機能をも有しており、この二つの機能により小腸上皮細胞を酸化ストレスから協力的に保護しているものと考えられた。

EPMは酸化ストレスの関与が示唆されるIBDの治療に今後応用しうる可能性があるものと考えられた。

【質疑応答】

・治療との関係は今後どのような形態で用いられるか(今井先生)

→DSSマウスによる検討を始めている。実際にNは少ないが腸炎を抑制する効果が見られたのでNを増やして検討して行きたい(飯塚先生)

・どのような投与方法か(今井先生)

→DSS腸炎を作ってから1週間Epimorphinを注腸する方法(飯塚先生)

■炎症性腸疾患における上皮分化/増殖機構の解析と粘膜再生治療への応用(各個研究)

○岡本隆一、土屋輝一郎、秋山純子、井上和成、村山徹一、新垣美都代、吉岡篤史、中村哲也、金井隆典、渡辺守(東京医科歯科大学消化器内科)

・IC病変部では杯細胞が減少しパネート特異的遺伝子が異所性に発現する

・Notchシグナルはヒト腸管上皮で活性化されている。

・IC病変部では「杯細胞の減少」「異所性パネート遺伝子発現」とNotchの活性化が誘導される

・Notchシグナル阻害薬は上皮の増殖と再生を阻害する

・「杯細胞の減少」と「異所性パネート細胞」はともに粘膜修復に必須の反応である

【質疑応答】

・デュアルに働くということだと思うが、どのように治療応用するか(有村先生)

→もともと「阻害薬」が他の自己免疫モデルで治療薬として候補として挙げられていたが、逆に増悪する結果になった。改良化されたNotchリガンド分子が市販されているが、全身および局所投与で再生を促進する効果が得られれば一つの方向になると思う(岡本先生)

・実際Notch分子そのものを投与するのか(今井先生)

→受容体に結合するNotchリガンド分子が可溶化されたものがあるので、それを使用する(岡本先生)

・FLA2は血小板由来物質か(朝倉先生)

→パイエル細胞やMφで産生される抗菌ペプチド。血小板由来のものではない(岡本先生)

・Notchの下流にあるパネート細胞のmoleculeはdistinctに分かれているのか。Hes1が介在するのか。

→杯細胞の代表遺伝子としてのmutin、map2とFLA2に関しては転写レベルで同じ方向で動く。転写調節の解析では解析因子が両者で

共通するものは見つかっていないので違う経路が関わっているのでは、Hes の結合候補としてあがっていないので直接かかわっている可能性は低いと思うが、解析中。

■腸管上皮細胞におけるRIG-Iの発現調節(各個研究)

○川口章吾¹、石黒 陽^{1,2}、山形和史¹、櫻庭裕丈¹、島谷孝司¹、佐藤裕紀¹、福田真作¹(弘前大学消化器血液内科¹、弘前大学光学医療診療部²)

【背景と目的】

RIG-Iは細胞内で二本鎖RNAを認識し、ウイルス感染の初期に誘導される

腸管上皮細胞においても、ウイルス感染によりRIG-Iの発現が誘導され、IRF-3を介してI型IFNが産生され、ウイルスに対する感染防御機構が働くことが報告された。

ヒト血管内細胞やマクロファージ、気道上皮細胞などにおいて炎症性サイトカインの刺激によりRIG-Iの発現が誘導され、下流分子の発現を制御することが報告されているが、腸管上皮におけるサイトカインによるRIG-Iの発現制御については不明。

腸管上皮におけるRIG-Iの発現調節を大腸上皮細系の細胞株とマウスの腸管組織を用いて検討した。

【方法】

1. 大腸上皮系の細胞株であるHT-29を、TNF- α とIFN- γ で刺激し、RIG-I mRNAの発現をRT-PCRで、蛋白の発現をwestern blotで検討した
2. C57/B6 wild type マウスとIL-10 ノックアウトマウスを用いて、腸管上皮と粘膜下層に分離し、それぞれの組織におけるRIG-Iの発現をwestern blotにて検討した
3. HT-29にRIG-IのsiRNAを導入し、IFN- γ 刺激により誘導されるケモカインの抑制効果について検討した

【結果のまとめ】

- ① 大腸上皮系の細胞株において、TNF- α とIFN- γ は時間依存性、濃度依存性にRIG-Iの発現を誘導した
- ② IL-10KO マウスでは、野生型マウスに比べ、上皮、LPともにRIG-Iの発現が増強していた
- ③ CDの組織では、上皮細胞とLPの単核球にRIG-Iの発現を認めた
- ④ RIG-Iのノックダウンにより、IFN- γ で誘導されるMIGの産生が有意に抑制された

【考察】

- ・CDの腸管局所において、Th1型免疫応答の関与が報告されている
- ・今回腸管上皮細胞においてTh1型サイトカインがRIG-Iを誘導することが明らかになった。
- ・また腸管上皮細胞はIFN- γ の刺激によりMIG、IP-10、I-TACを産生し、T細胞の走化に働くが、RIG-IのノックダウンによりMIGの産生が有意に抑制された。

以上より、腸管上皮細胞と免疫担当細胞の間に存在するサイトカイン・ケモカインネットワークにRIG-Iが関与していることが示され、CDの病態にかかわることが示された。

【質疑応答】

・先生がこの分子に着目したのはIFN- γ に誘導されるこの活性がそのままCDに代表されるようなTh1の炎症で大事なのか、それともウイルス感染に関与した腸炎を見越して研究をなさっているのか(永石先生)

→今回の検討で炎症性サイトカインで誘導されることが半明したので、その機能がIBDに関わるのではないかと考えている(川口先生)

→ではIFN- α や β によってもこの経路は動くのか(永石先生)

→そうだと思う(川口先生)

・IL-7の分子の発現について注目したところ、上皮の中でも分化形質依存性に発現が異なるようなデータを見つけた。RIG-Iに関しても形質による発現や機能の違いはあるか(中村先生)

→今回分化の度合いに対してRIG-Iとの関連を調べていないのでお答えできない(川口先生)

・これはレチノイン酸で誘導されるgeneか(朝倉先生)

→白血病の細胞株にレチノイン酸をかけると誘導される分子だが、腸管上皮細胞のcell lineで全く誘導されてこなかったのが細胞株によって違いがあると思う(川口先生)

→ビタミンA欠乏の子供は腸管感染症にかかりやすい疫学的事実があるので、防御系との関係はどうなのかと思って質問した(朝

倉先生)

・今後の展開は(今井先生)

→RIG-Iのシグナル伝達経路を明らかにすることと、病態に関わるのであればそれを抑えることが治療につながると思う(川口先生)

■クローン病大腸組織におけるエンドセリン変換酵素とエンドセリン受容体の発現(各個研究)

○末包剛久¹、押谷伸英¹、有元純子²、伊倉義弘²、鎌田紀子¹、十河光栄¹、山上博一¹、渡辺憲治¹、前田 清³、平川弘聖³、上田真喜子²、荒川哲男¹(大阪市立大学大学院消化器危難制御内科学¹、同・病理病態学²、同・腫瘍外科学³)

【目的】

①の組織修復および腸管狭窄機序における、エンドセリンのリガンド・レセプター系の関与につき免疫組織化学的に検討する

【小括1】

①の狭窄部大腸組織では、粘膜下層を中心として著名な平滑筋細胞の増生を認めた。

これら増生平滑筋細胞ではBCEの発現が増強しており、産生が亢進したエンドセリン-1が、エンドセリンレセプターを介して作用していると考えられた

↓

①病巣部では、局所で亢進したエンドセリンのリガンド・レセプター系により、平滑筋細胞の増殖・収縮および組織の線維化が促進され、狭窄病変が進展するものと考えられた。

【小括2】

①の炎症巣では、増生したマクロファージや新生血管にエンドセリン系の発現を認め、局所でのエンドセリン-1の作用が亢進しているものと考えられた。

①の炎症巣では、発現が増強したエンドセリンのリガンド・レセプター系が、炎症反応や平滑筋細胞の増殖および組織の線維化に関与しているものと考えられた。

【結語】

局所におけるエンドセリンのリガンド・レセプター系の発現増強が、①の腸管狭窄の成り立ちに寄与しているものと考えられた。

【質疑応答】

・肺高血圧症に保険が通っているボセンタンという薬があるが、そういったものまでトライアルしていくのか(石村先生)

→今のところは臨床的なことまで検討していない(末包先生)

・臨床で治療にどのようにつなげていくか(今井先生)

→腸管病変においてはエンドセリン系の受容体拮抗薬を投与することによって、炎症や平滑筋細胞増殖を抑えることが報告されているので、今後①の手術理由になる腸管狭窄を抑える効果が期待されるので臨床応用できればQOLの改善につながると思う(末包先生)

(17) 宿主-微生物相互作用解析と治療応用 (藤山佳秀) (11:05~11:25)

総括 藤山佳秀 滋賀医科大学・消化器内科

多施設によるIBD発症に特異的な菌叢プロファイル

IBDの各種病態に特異的な菌叢プロファイルの同定・検証

↓

(IBD関連腸内細菌叢データファイルの拡充)

↓

治療への応用

■潰瘍性大腸炎患者のLCAP前後における腸内細菌叢のT-RFLP法による解析(各個研究)

○安藤 朗¹、辻川知之¹、佐々木雅也¹、藤山佳秀¹、光山慶一²、松本誉之³、鈴木康夫⁴(滋賀医科大学消化器内科¹、久留米大学消化器内科²、兵庫医科大学下部消化管科³、東邦大学医療センター佐倉病院内科⁴)

【検討内容】

L-CAP療法実施前後での潰瘍性大腸炎患者の腸内細菌叢の変化をT-RFLP法を用いて捉える。

薬剤などの影響を考慮せず、同一個体で活動期と緩解期の腸内細菌叢の比較が可能

サンプルの状態が良好であった4症例(8サンプル)の解析を施行した。

3症例はL-CAP 著効、1症例は無効

【まとめ】

1. L-CAPにより緩解導入可能であった症例ではT-RFPパターン即ち腸内細菌叢の変化が認められた。

2. 緩解前後のT-RFP クラスタ解析から、腸内細菌叢は個々の個体に独自のパターンをとり、この独自性は活動期、緩解期でも共通して認められる。

【質疑応答】

・共同研究者がディフェンシンの研究をしているが、ヒトの腸内細菌のパターンは難易性抗菌物質に対して抵抗性のある species が腸の中に残っていて成立しているという仮説がある。UCで乳酸菌のようなポピュレーションの量を培養で調べると、治療すると *Lactobacillus* のようなものが増えてくる患者さんがいる。この方法では細菌叢の量的な変化は捕まえられるか(蘆田先生)
→ある程度比べることができる。今日のサンプルでも効果があった症例の中では *Lactobacillus* が増えている結果は得ている。(安藤先生)

■NODs蛋白関連サイトカインIL-32 α の炎症性腸疾患変粘膜炎における発現(各個研究)

○安藤 朗、塩谷淳、西田淳史、小川敦弘、辻川知之、藤山佳秀(滋賀医科大学消化器内科)

【検討内容】

IL-32は pro-inflammatory サイトカインであることが報告され、UCの病因に関与していると思われ発現を局所で調べた

UCよりもDの蛋白においてIL-32 α の発現が増強していた

培養種成で見ると、蛋白が細胞外に分泌されていないことが分かり、免疫染色で染まったのも非分泌型の蛋白である可能性が示唆された。

上皮細胞で両者の関係を調べた結果、細胞内でIL-32 α はNOD2との関連でIBDの病態に関わっているのではないかと推測された。

■腸管炎症と自然免疫応答の負の制御機構(各個研究)

○石原俊治、大嶋直樹、角田 力、三島義之、MM Aziz、森山一郎、木下芳一(島根大学医学部第二内科)

【背景】

宿主側の腸管自然免疫調節：①発現受容体の種類 ②受容体の発現レベル ③受容体の発現局在 ④Negative feedback 機構

上皮細胞のLPSを刺激するとNF- κ B依存性にIL-8が産生される。

Flagellinではさらに強くサイトカイン(負の制御因子)が誘導される。

【内容】

UCの大腸粘膜炎部ではSIGIRRの発現は低下。

腸炎モデルにおけるSIGIRRの発現推移をみると、炎症に依存してダウンレギュレーションがかかっている。

腸炎時の大腸上皮においてもSIGIRRの発現は低下していた。

SIGIRRによるLPSシグナル抑制が確認された。

∴負の制御因子の発現レベル： 恒常性維持→SIGIRRの発現上昇 腸管炎症→SIGIRRの発現低下

【質疑応答】

LPS刺激と炎症抑制作用との関係は(藤山先生)

→通常では恒常性を維持するような形で発現している。上皮特異的にトランスジェニックマウスにSIGIRRを強力に発現させたという報告があり、腸炎と誘導した際に抵抗性になるのでIn vivoでも主にそのような形でLPSに働いていると想定しているが今後の検討(石原先生)

炎症の場で膜型のSIGIRRが下がることはどういった腸管機能にからむか(藤山先生)

→難しいところ。ネガティブレギュレーターの使い分けがされているかもしれないと考えている。単球系ではTNFでSIGIRRが抑制されるという報告がある。細胞種でも違うし使われ方も違うので微生物の応答性のバランスを取っていると考えている。

(18)炎症による発癌メカニズム解析 (味岡洋一) (11:25~11:40)

1. 発癌のどの段階でのメカニズムの研究か→病理組織像との対比
2. 多数例のデータ集積 →普遍的機序の追求
3. 材料の共有化 →多面的・包括的研究

★DNA microarray を用いた colitic cancer/dysplasia 遺伝子異常の網羅的解析

①多施設共同研究

②遺伝子解析責任者:帝京大学 渡辺聡明

- ・凍結材料を用いた DNA microarray による炎症発症関連遺伝子異常の定量的解析
- ・ LCH pathway および MSI pathway 関連遺伝子異常の検索

③病理探索責任者:新潟大学 味岡洋一

- ・病理経緯診断(サーベイランスプロトコールに基づく)
- ・分子病理学的検索(p53、MIB-1、アポトーシスなど)
- ・細胞粘着分子
- ・実体顕微鏡像の解析

可能なご施設に標本のご協力をいただきたい

■潰瘍性大腸炎における Smad リン酸化シグナル伝達の解析(各個研究)

岡崎和一、○川股聖二、内田一茂、松下光伸、松崎恒一(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

【背景】

- ・Smad3 は TGF- β シグナルの伝達の転写因子として重要。
- ・Smad3C 末部リン酸化は腫瘍抑制シグナルを代表し、Smad3 リンカー部リン酸化は癌化シグナルを代表すると考えられる。
- ・Smad3C 末部リン酸化と Smad3 リンカー部リン酸化の関係は相互的である。

【まとめ】

- ① UC の癌化過程において TGF- β シグナルが Smad3C 末部リン酸化の腫瘍抑制から Smad3 リンカー部リン酸化の腫瘍増殖へと変化する
- ② 慢性炎症に伴う Smad3 リンカー部リン酸化および C 末部リン酸化は DNA 異常を来す初期段階と思われる
- ③ リンカー部リン酸化による細胞増殖を Colitic cancer で認め、逆に C 末部リン酸化を介す増殖抑制は停止すると思われる

【質疑応答】

・UC の場合にはボトムアップということで、リンカー部が下、C 末部が上。これは sporadic な線腫の場合では逆のトップダウンとなると思うが、パラレルにリン酸化の部位も相関があるか(渡邊聡明先生)

→N 数が 8 例で少ないのでなんとも言えない。Adenoma でもボトムアップでリンカー部が下、C 末部が上と同じ形になっている。(川股先生)

→では組織学的にトップダウン・ボトムアップで分かれることによって潰瘍性、sporadic を分けると味岡先生はされていると思うが、この変異はそうはならないということか(渡邊聡明先生)

→私たちは sporadic の adenoma の場合炎症が関係していないので、Type1 レセプターからの C 末部リン酸化の影響が少ないと考えている。(川股先生)

■Colitic cancer 発症における遺伝子変異導入機構の解明-Acivation induced cytidine deaminase の役割(各個研究)

○遠藤 容子、丸澤 宏之、千葉 勉(京都大学大学院医学研究科消化器内科学)

【背景】

UC からの発癌過程において、p53 遺伝子変異が高頻度に認められるが、その生成機序については不明な点が多い。

【仮説】

ヒト大腸上皮細胞で炎症刺激により AID が異所性に発現誘導されることが、発癌に寄与するのではないか。

【まとめ】

ヒト大腸上皮細胞において、炎症性サイトカイン刺激により AID が発現誘導され、その結果、p53 遺伝子への変異生成・蓄積が誘導される

【質疑応答】

・p53 の頻度が高いわけではないがつながると考えてよいか。

→AIDによる遺伝子変異は時間依存性。8週間ではなく3ヶ月、4ヶ月であれば変異は増えてくるかと思う。他の細胞と比べ低いとは感じていない。(遠藤先生)

→他に同じように作用する molecule は知られているか。その中での優位性は。

→AID はアポベックファミリー分子の一員。アポベックファミリー分子の中で AID は唯一ホスト側のゲノムに直接遺伝子変異を誘導することが証明されているので、今回は AID に着目した。(遠藤先生)

・AID の変異を入れるターゲット遺伝子の中に p53 だけが入っている選択性や機序は(井上先生)

→分かっていないが、AID は細胞によってターゲット遺伝子を変える。転写が活発な遺伝子ほど AID はターゲットにしやすい。転写が活発であったため遺伝子変異が入りやすくなっていたと思う。他にも要素はあると思うので、転写だけでは説明がつかないかもしれない。(遠藤先生)

・その p53 の変異の特徴はあるか(渡邊聡明先生)

→UC で多いと言われている 247、248 ではみられなかったが、遺伝子変異が認められたうちの 60% は p53 の IRC で報告された遺伝子変異ではあった。

・UC の大腸癌は Sporadic な大腸癌と比べて C2T に遺伝子の変異が起こるか(吉田先生)

→大腸癌でまとめた報告では C2T、G2A が多い。日本におけるウイルス性肝炎を伴った肝癌では C2T、G2A の変異が多い。(遠藤先生)

・炎症性サイトカインで誘導される生理的な意義は(土肥先生)

→B 細胞において免疫グロブリン遺伝子に変異を入れることしか分かっていない。なぜ大腸上皮細胞に発現誘導されるかは解析できていないし、報告もない。(遠藤先生)

・これは UC の炎症に specific か。憩室炎や他の大腸の炎症性疾患は。(渡邊聡明先生)

→CD では免疫染色で染まる傾向にはある。N が少ないので分からない。憩室炎で、出てくるサイトカインによっては発現してくると思うが、AID は長期間炎症が持続することが必要。(遠藤先生)

・肝臓や胃ではペーパーになっているか。UC ではペーパーはあるか。(渡邊聡明先生)

→肝臓と胃ですでにペーパーがある。UC では投稿中。(遠藤先生)

事務局連絡

閉会挨拶

(終了)

2007年11月5日

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 潰瘍性大腸炎の重症度基準改訂プロジェクトミーティング

総括：松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器科）

日時：2007年10月18日（木曜日）8:00-9:00

場所：神戸国際会議場 404 会議室

出席者：松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器科）

平井郁仁（福岡大学筑紫病院消化器科）

鈴木康夫（東邦大学附属佐倉病院内科）

田中信治（広島大学病院光学医療診療部）

井上 詠（慶應義塾大学包括先進医療センター）

花井洋行（浜松南病院消化器病・IBDセンター）

事務局：中村先生（東京医科歯科大学）

班長：渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）

議事内容

[渡辺班長挨拶]

本プロジェクトは厚労省より大変期待されており、運営への新たな補助金として約一千万円ほど計上されています。検討課題としては診断基準の改訂や重症度基準の見直しなどが挙げられますが、この重症度基準の見直しに対しては、厚労省担当課長より直接連絡をいただくほど強く期待されています。ご存知の通り潰瘍性大腸炎は既に約9万人の登録がありますが、難病指定を今後どうするかという議論が現在台頭しており、厚労省としては今後5万人以下に引き下げたいという意向があります。そのため「軽症者」を医療補助対象から外すための定義の見直しと、再燃時にはまた再登録ができるという仕組み作りを強く要請されています。

[松井先生挨拶]

本日は、本プロジェクトの検討課題として挙げられる潰瘍性大腸炎の診断基準の改変・重症度基準の見直しという2つの課題に関して皆様のご意見を賜りたいと思います。

1、潰瘍性大腸炎の診断基準の改変

現行の診断基準にはさまざまな指標が存在し、判断が困難な場合が散見される。このような状況を踏まえ、内視鏡指標の選択、そして臨床指標の選択に対して検討を行いたい。

※低頻度だが、上部消化管 UC 病変の存在が兵庫医大より報告されているため、分別の定義を定める必要がある。

2、重症度基準の見直し

軽快者は既に3割負担となっており、現在厚労省は軽症者・緩解者を難病医療給付者から外し、一般同様3割負担として扱いたいと提唱しています。以下からの討論は、軽快者の認定基準に対して話されており、本題は軽症者の扱いであるものと思われます。

重症度基準を考える上で最も重要な点は、その基準をどのように定めるかということにつきる。現在は班会議で推奨される重症度基準として Truelove & Witts 基準に準じ、赤沈値も評価に加えている。しかし、この赤沈値を CRP 値に置き換えができないかという検討を双方の比較を通して現在行っていることに加え、軽快者定義、緩解定義などに対しても今後再評価を行う必要があるものと思われる。

※緩解定義の再評価は、軽快者定義改訂を視野に入れ行う必要がある。

軽快者の定義（現行）：治療の結果、次の全てを1年以上満たしたものを「軽快者」

とする。

1) 疾患特異的治療が必要ない

2) 臨床所見が認定基準を満たさず、著しい制限を受けることなく就労等を

含む

日常生活を営むことが可能である。

3) 治療を要する臓器合併症等がない

花井先生：1)とはアミノサリチル酸製剤を投与しないということの意味するのか？

⇒松井先生：現状では厳密な定義はないものと思われる。

花井先生：2)の認定基準とは現行の診断基準を指しているのか？

⇒松井先生：そうです、血便がないということの意味するものと思われる。

花井先生：多数の患者を軽快者認定するためには、ペンタサ錠を投与しないという

ことになると思われるが、それは倫理上許されるのか？

⇒松井先生：年に一度のみ更新に来院するような患者が該当者と思われる。

⇒田中先生：広島県の特定疾患の申請／更新のチェックを行っているが、ペンタサ錠を投与されておらず、整腸剤だけの患者もかなりいる。私はそのような患者を軽快者としている。

⇒松井先生：そのような疾患特異的な薬剤治療を実際行っていない患者が、軽快者の該当者と思われる。現在薬剤を服用している患者をどう扱うかという議論ではないと思われる。

田中先生：全摘手術を施行した患者は軽快者なのか？

⇒井上先生：厚労省に問い合わせた結果、1年間は軽快者扱いにはしていないとのこと。またパウチャイティスなどを合併していれば軽快者にはならないが、特に問題がなく、定期的な観察だけの患者は後に軽快者に扱われると思う。しかし、当件に関しては更なる検討が必要と思われる。

松井先生：昨年話が打ち切られた軽快者認定案では、医療費給付者が約2/3に軽減するプランが既にできていたと聞いている。

井上先生：昨年の打ち切りの背景にはパーキンソン患者会の意見があったらしい。

松井先生：医療費給付者削減の数合わせであれば、学術的に検討しなくても良いのでは？また本来であれば特別会計を計上し、対応するべきではあるのですが、

花井先生：臨床的に緩解している患者にペンタサ錠を中止することは、発癌などの長期予後の面からも行うべきではない。

鈴木先生：軽快者認定を行っても、悪化時にスムーズに再登録できれば問題はないと思う。むしろ再燃し易い患者と長期安定している患者を判別する定義を作成することが早急に求められることと考える。

井上先生：1)の条件が前面にでると、医療費給付を受けたいがためにペンタサ錠を希望する患者が出てくる。

⇒鈴木先生：患者としても無意味に薬剤を処方してもらい軽快者認定を回避したところであまりメリットがあるとは思えない。むしろ、悪化時に速やかに再登録が出来るのかということに対する不安感が引き金となっているのではないだろうか。そのことに対する安心感を行政側が示してあげることが必要である。

⇒花井先生：再登録の判断は各自治体に委ねられている状況であり、地域毎に条件が異なっているため、一律な言明はできない状況である。

⇒鈴木先生：そうであれば、この点に関して行政側が働き、地域格差を無くすべきではないか。研究班としても援助したい。

松井先生：この度の要望は、「軽快者」該当患者を増やしたいということなのか？

藤井：「軽快者」は現状 UC で約 5～6%、CD で約 3%ほどであり、この度の要求は、IBD 医療費給付対象者の 6 割に相当する軽症患者と緩解患者を対象から外したいというものである。現在 IBD の患者への医療費給付額は他の難病と比較するとそれ程高額ではないが、規定される患者数上限の 5 万人という条件を超過している状況である。

松井先生：「軽快者」と「軽症者」を間違えて話していたが、この度の検討課題は「軽症者」を医療費給付から外したいということなので、ペンタサ錠を無理に投与中止する必要はないが、逆にペンタサ錠だけでフォローできているような患者は給付対象から外そうということである。

田中先生：通常の 3 割負担だとペンタサ錠を 9 錠／日の患者の 1 ヶ月の負担額はいくら位なのか？

藤井：現行の難病医療給付対象者の自己負担額は患者の年収額により 7 段階に分けられているが、一般の 3 割負担とするとペンタサ錠薬剤費は約 5 千円ほどである。

松井先生：これは、高血圧患者ほどは負担が生じない状況である。

鈴木先生：軽症者が給付対象から外れるとなると、患者は中等症認定を求めてくることが想定される。

花井先生：そうなると、現行の重症度分類基準では管理が難しくなる。

松井先生：確かにその通りである。Truelove & Witts 基準のようにスコア化した基準であれば、軽症と中等症の分別が明確化でき、また患者の治療への励みにもなるのではないか。それでは、幾つかの適切と思われるスコア基準を選定し、皆様に配信するので、ご意見を賜りたい。また、緩解の定義についても内視鏡的な粘膜治癒判定をどのように組み入れるべきかについて検討する必要があると思われる。

鈴木先生：再発を如何に抑えるかというプロジェクトにおいても緩解の定義は重要であり、内視鏡的な判断に関して検討する必要がある。是非、この松井先生